

SURVIE DU CARCINOME DU SEIN

GENEVE 1955-1969

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine ■

par

LUC BIELER

■
de

GENEVE et PREVERENGES (Vaud)

Thèse No 3514

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977
■

SURVIE DU CARCINOME DU SEIN

GENEVE 1955-1969

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Luc BIELER

de

GENEVE et PREVERENGES (Vaud)

Thèse No 3514

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Gustave Riotton, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 29 juin 1976

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3514



Je remercie vivement le professeur Gustave Riotton, directeur du Centre de cytologie et de dépistage du cancer, qui a inspiré ce travail et qui m'a constamment aidé dans sa réalisation.

Ma reconnaissance va également à Monsieur Luc Raymond, statisticien au Registre genevois des tumeurs, qui m'a guidé dans l'élaboration de la partie statistique de ce travail.

Je remercie également Mademoiselle Monica Turner, secrétaire.

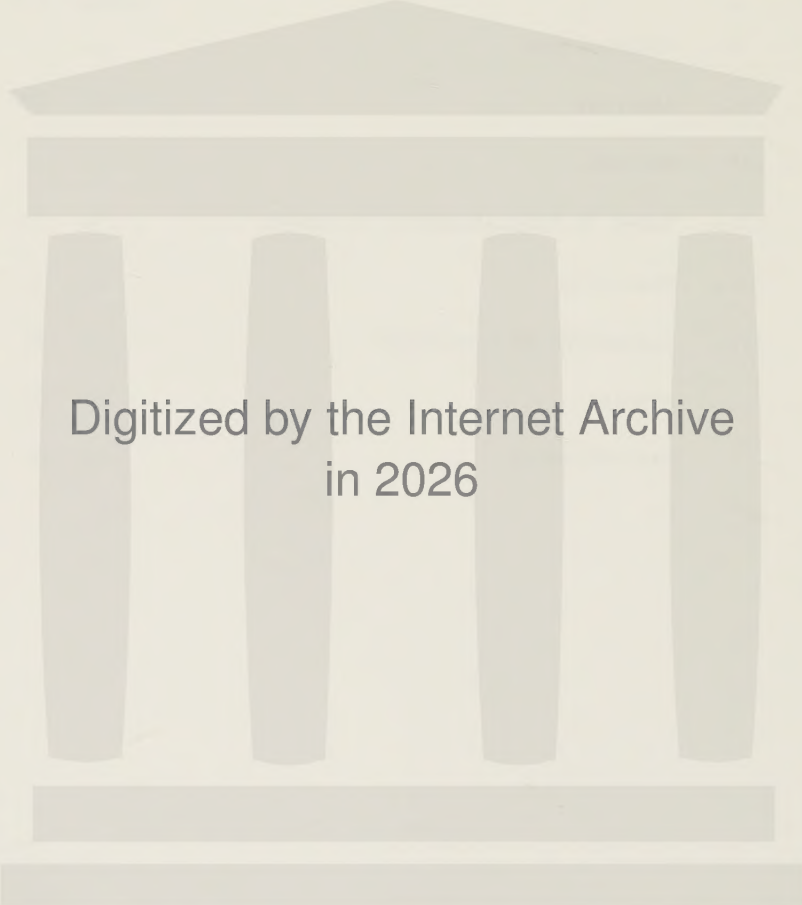
Ce travail a pu être réalisé grâce au soutien de la Fondation pour la lutte contre le cancer et pour des recherches médico-biologiques à Genève.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

T A B L E D E S M A T I E R E S

I.	Introduction	p.	1
II.	Matériel	p.	1
III.	Méthode	p.	2
IV.	Types de classification du stade	p.	7
V.	Résultats	p.	11
VI.	Discussion et Conclusion	p.	18
	Annexe	p.	20
	Bibliographie	p.	29



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. INTRODUCTION

Quelques revues récentes de la mortalité par cancer du sein chez la femme montrent que l'amélioration de la survie a été faible ou inexistante, au cours de ces trente dernières années (13,15).

Il n'existe que peu d'études dans ce domaine en Suisse (3,11,12).

Dans cette étude rétrospective, nous avons calculé la survie des patientes atteintes de carcinome du sein, traitées de 1955 à 1969 dans les Cliniques universitaires de chirurgie et de gynécologie de l'Hôpital cantonal de Genève.

Deux systèmes de classification par stade clinique ont été utilisés. Le premier est basé uniquement sur des critères cliniques (TNM), l'autre utilise tous les renseignements à disposition, y compris l'examen histologique (selon les principes de la codification de l'"Extent of disease" du SEER Program).

L'ordre de survie de notre collectif a été calculé pour chacune des catégories définies par l'un ou l'autre des deux modes de classification adoptés, au moyen de la méthode actuarielle.

Les résultats obtenus ont été ensuite corrigés de la mortalité générale, afin de mettre en évidence la mortalité due au cancer. L'erreur d'échantillonnage a également été calculée.

II. MATERIEL

La population étudiée comprend toutes les femmes atteintes d'un carcinome mammaire et hospitalisées dans les Cliniques de chirurgie ou de gynécologie de l'Hôpital cantonal de Genève, pour lesquelles le premier geste thérapeutique (chirurgie ou radiothérapie, sans distinction entre traitement palliatif et curatif) se situe entre le 1er janvier

1955 et le 31 décembre 1969. Toutefois, nous n'avons retenu que les cas pour lesquels nous possédions une description clinique suffisamment complète de la tumeur et de son extension éventuelle, pour nous permettre de la classer selon les deux systèmes adoptés. Finalement nous disposions de 389 cas.

Les patientes ont été suivies jusqu'au 31 décembre 1974, sauf 8,7 % d'entre elles qui ont été perdues de vue avant cette date.

III. METHODE

Calcul de la survie

Le moyen le plus simple d'étudier la survie et de ne retenir dans le calcul que les cas suivis durant une période au moins égale à celle pour laquelle on désire connaître le pourcentage des survivants. Cette méthode, dite DIRECTE, a le désavantage d'exiger l'élimination des cas perdus de vue pendant la période d'observation. Par ailleurs, lorsque le calcul de la survie est effectué pour une durée déterminée, fixée habituellement à 5 ans, on ne dispose d'aucune indication sur la répartition des décès dans le temps (calendrier de la mortalité). Or, selon l'état du développement de la tumeur au moment du traitement, le risque de décéder peut être particulièrement élevé durant la période qui suit immédiatement le traitement, pour se stabiliser à un niveau inférieur par la suite, ou, au contraire, rester d'abord modéré puis s'accroître progressivement.

Nous avons préféré recourir à la méthode ACTUARIELLE, qui présente deux avantages :

- 1° elle s'appuie sur la totalité des informations disponibles. L'observation n'est pas limitée aux cas suivis pendant une durée au moins égale à celle pour laquelle on désire calculer la survie, mais porte également sur les cas suivis pour une durée inférieure (cas perdus de vue au cours d'étude et cas recrutés trop peu de temps avant la fin de la période d'observation);

2° elle fournit des résultats intermédiaires permettant de suivre l'évolution de la mortalité à partir du traitement.

Rappelons les principes sur lesquels repose cette méthode (1,2, 4,6,7,8,16).

En premier lieu, il faut préciser que les cas ne sont pris en considération que du point de vue de la durée écoulée entre les événements déterminants et non en fonction de la date de ceux-ci. Par événements déterminants, on entend :

- l'entrée dans la période d'observation, définie ici par le premier geste thérapeutique,
- la sortie du champ d'observation (avec trois modalités : perdu de vue / encore vivant à la fin de l'étude / décédé).

Ainsi, deux cas traités respectivement en 1955 et en 1969 sont équivalents s'ils sont tous les deux décédés 6 mois, par exemple, après le traitement. De même, un cas ayant été perdu de vue en cours d'étude après une certaine durée et un cas ayant été suivi pour la même durée mais jusqu'à la fin de l'étude sont considérés de façon identique.

Après répartition des cas selon le temps durant lequel ils ont été observés, la durée maximale d'observation (en l'occurrence 20 ans, soit du 1er janvier 1955 au 31 décembre 1974) est divisée en un certain nombre d'intervalles. Ces intervalles, dont la durée peut être inégale, sont fixés de manière à ce que tous comprennent un nombre statistiquement suffisant de décès. Nous avons adopté des intervalles annuels pour les 5 premières années, puis des intervalles de 2, 3, 5 ans correspondant à une survie respective de 7, 10 et 15 ans.

Pour chacune de ces fractions de la durée totale, on calcule ensuite la probabilité de décéder. Cette probabilité est définie par le rapport du nombre de décès durant l'intervalle au nombre de personnes connues comme encore vivantes au début de celui-ci, soit celles qui sont soumises au risque de décéder durant l'intervalle. Par exemple, on rapportera les décès de la troisième année d'observation aux personnes encore en vie et non perdues de vue au troisième anniversaire à compter du premier jour de l'observation, de même ceux de la quatrième

année aux personnes ayant franchi le cap du quatrième anniversaire, etc. Les probabilités de décéder durant chaque intervalle ne sont donc pas autre chose que la proportion de personnes décédées, lorsqu'on ne considère que le risque encourru durant l'intervalle.

La proportion complémentaire, celle des survivantes à la fin de l'intervalle par rapport aux personnes présentes au début de celui-ci, représente, inversement, la probabilité de survivre durant cet intervalle.

On sait que la probabilité d'atteindre un résultat exigeant la réussite successive de plusieurs épreuves est égale au produit des probabilités de succès de chacune de ces épreuves (probabilités composées). Ainsi, dans le cas qui nous occupe, on peut déterminer la probabilité de survie à partir du premier jour de l'observation jusqu'au 1er, 2ème, ..., nième anniversaire en effectuant le produit des probabilités de survie successives.

Dans le calcul des probabilités de décès et de survie afférentes aux différents intervalles, il convient en outre de tenir compte du fait que les personnes sortant du champ d'observation entre le début et la fin d'un intervalle ne peuvent pas être considérées comme soumises au risque de décéder pendant toute la durée de celui-ci, puisque leur décès éventuel reste inconnu de l'observateur s'il se produit après le moment où elles ont cessé d'être observées. Il est d'usage de retenir l'hypothèse selon laquelle les personnes dont l'observation est interrompue au cours d'un intervalle ont été en moyenne suivies (et leur décès enregistré s'il a eu lieu) durant la moitié de l'intervalle. Cette condition est réalisée en prenant comme dénominateur pour le calcul des probabilités l'effectif au début de l'intervalle diminué de la moitié des cas perdus de vue durant celui-ci (ce qui revient en effet à compter ces derniers comme des demi-personnes dans l'effectif exposé).

Les probabilités de survivre jusqu'au 1er, 2ème, ..., nième anniversaire ne sont pas autre chose que la proportion des survivants à chacun de ceux-ci, en admettant que le collectif étudié ne soit soumis qu'à une seule loi de sortie, celle de la mortalité. Ces probabilités caractérisent donc l'ordre de survie du collectif, à partir duquel est

dressée la courbe de survie. A noter que l'ordre de survie est souvent exprimé non pas en proportions mais pour un effectif initial arbitrairement fixé, égal à 100 ou à 1000 par exemple.

Par ailleurs, il faut souligner que la méthode actuarielle implique que le comportement des personnes sortie du champ d'observation ne se différencie pas, après leur sortie, de celui des personnes sous contrôle pour toute la période d'observation. Lorsque le contrôle est effectué par un service médical, on peut supposer que les personnes perdues de vue sont systématiquement en meilleure condition et présentent de ce fait un risque relatif de décéder moindre. En revanche, lorsque les sources d'information quant à la survie ou au décès sont indépendantes de l'état de santé du malade, il n'y a en général pas lieu de douter de la représentativité des résultats.

Mortalité due au cancer

Il est évident que l'ordre de survie ainsi calculé décrit l'extinction du collectif étudié sous l'influence de la mortalité globale, laquelle comprend aussi bien le risque de décéder par cancer que par d'autres causes. Pour isoler le rôle du seul facteur cancer, on est conduit à définir une mortalité relative, ou mortalité corrigée, à partir de la relation suivante :

Survie relative (due au cancer du sein)	=	$\frac{\text{Survie observée chez les patientes}}{\text{Survie observée dans la population}}$
--	---	---

En rapportant le pourcentage des survivants dans le groupe de personnes atteintes d'une maladie donnée au pourcentage des survivants dans la population en général (en principe non affectée par cette maladie mais parmi laquelle on enregistre évidemment des décès provoqués par d'autres causes), on met en évidence la surmortalité due à la maladie étudiée.

La mortalité relative à la population générale est fournie par la table de mortalité calculée à partir de la statistique des décès. Or, il faut noter que tous les décès sont inclus dans ce calcul, donc

y compris ceux qui relèvent de la cause étudiée. Si celle-ci joue un rôle important dans la mortalité générale, il en résulte une sous-estimation du dénominateur de la formule considérée plus haut, soit une surestimation de la survie due à la seule cause étudiée. Si la distorsion introduite dans le cas particulier ne peut être chiffrée, son existence n'en doit pas moins être prise en considération lors de l'interprétation.

Précisons que cette méthode est aujourd'hui d'un emploi beaucoup plus général que celle qui consiste à s'appuyer sur la cause de décès pour déterminer la mortalité provoquée par la maladie étudiée. On sait d'ailleurs que l'établissement des causes de mortalité soulève de nombreuses difficultés théoriques et pratiques, notamment pour les personnes âgées où une polymorbidité est de règle.

Il convient évidemment d'éliminer l'effet perturbateur de l'âge dans la mise en relation de la survie du groupe observé et de celle de la population. Cette condition est en général satisfaite par le recours à la méthode de standardisation indirecte qui consiste à prendre pour le calcul du dénominateur un groupe de même structure par âge que le groupe étudié, mais auquel est appliquée la loi de mortalité de la population générale. Le dénominateur correspond ainsi à la proportion attendue de survivants dans le collectif, dans l'hypothèse d'une mortalité normale. Le calcul est effectué en appliquant aux effectifs des différentes classes d'âges du groupe observé les probabilités correspondantes de survivre 1, 2, 3, ..., n années, fournies par la table de mortalité. En l'occurrence, nous avons utilisé la table de mortalité suisse 1960-70 (5), dont les bases de calcul correspondaient bien à la période d'observation de nos cas.

Erreur d'échantillonnage

Tout résultat est soumis à des variations d'échantillonnage, dont l'ampleur est notamment fonction du nombre de cas à partir duquel il est établi. Dans le cas particulier, vu la taille réduite de nos échantillons après répartition selon le stade, il nous a paru indispensable de calculer, pour chacune des courbes de survie considérée, l'intervalle de confiance définissant la fourchette à l'intérieur de laquelle se

situé, au seuil de probabilité fixé, le vrai pourcentage à estimer. Le calcul a été effectué au moyen de la formule de Greenwood (16).

IV. TYPES DE CLASSIFICATION DU STADE

Nous avons étudié la survie de nos 389 cas selon deux types de classification.

a. Classification clinique TNM

Chaque cas a été classé par stade selon le système TNM de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (17), où

T = extension de la tumeur primitive

N = état des ganglions lymphatiques régionaux

M = présence ou absence de métastases à distance.

Les principes généraux sont les suivants :

- Dans tous les cas il est indispensable de procéder à un examen histologique ou cytologique afin de confirmer la malignité.
- Les catégories T, N et M sont déterminées avant tout traitement et ne pourront pas être modifiées par la suite.

Nous avons apprécié l'extension de la maladie d'après l'examen clinique uniquement, bien que selon les règles de l'UICC la radiographie, la mammographie et les méthodes diagnostiques similaires soient acceptées pour la classification.

La localisation de la tumeur dans le sein a été répertoriée, mais l'on en n'a pas tenu compte dans la classification.

1. La tumeur primitive (T) : T₁, T₂, T₃ et T₄ indiquent, dans un ordre croissant, les degrés d'extension de la tumeur primitive. Pour le cancer du sein, trois caractères principaux déterminent la catégorie T : la taille

l'envahissement de la peau

l'atteinte des tissus sous-jacents.

Il y a 4 degrés de T que chaque caractère permet d'évaluer (Tabl. I).

Tabl. I : Système TNM. Détermination de T en fonction de la taille, de l'envahissement de la peau et des tissus sous-jacents.

	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
Taille	pas plus de 2 cm	plus de 2 cm pas plus de 5 cm	Plus de 5 cm	
Envahissement de la peau	Envahissement "mineur"			Envahissement "majeur"
Fascia Muscle et paroi thoracique	Avec ou sans fixation au fascia ou au muscle pectoral			Fixation à la paroi thoracique

Envahissement de la peau : L'envahissement "mineur" telles l'attraction de la peau en regard de la tumeur ou la rétraction du mamelon permettent la classification en T₁, T₂ ou T₃. Par contre, l'envahissement "majeur" de la peau, telles l'extension directe à la peau avec oedème, l'infiltration ou l'ulcération de la peau au niveau du sein, y compris la peau d'orange, ou les nodules satellites, limités au même sein, implique la classification en T₄, quelle que soit la taille de la tumeur.

T₁ : Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension*.

T_{1a} : sans fixation au fascia pectoral sous-jacent et/ou au muscle.

T_{1b} : avec fixation au fascia pectoral sous-jacent et/ou au muscle.

T₂ : Tumeur de plus de 2 cm mais de moins de 5 cm dans sa plus grande dimension*.

T_{2a} : sans fixation au fascia pectoral sous-jacent et/ou au muscle.

T_{2b} : avec fixation au fascia pectoral sous-jacent et/ou au muscle.

T₃ : Tumeur de plus de 5 cm dans sa plus grande dimension*.

T_{3a} : sans fixation au fascia pectoral sous-jacent et/ou au muscle.

T_{3b} : avec fixation au fascia pectoral sous-jacent et/ou au muscle.

* L'attraction de la peau, la rétraction du mamelon et toute autre modification cutanée exceptées celles notées en T_{4b} peuvent se rencontrer dans T₁, T₂ ou T₃, sans pour autant affecter la classification.

T₄ : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau.

Note: La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux, et le muscle dentelé antérieur. Elle ne comprend pas le muscle grand pectoral.

T_{4a} : avec fixation à la paroi thoracique.

T_{4b} : avec oedème, infiltration ou ulcération de la peau au niveau du sein (y compris la peau d'orange), ou nodules cutanés satellitaires, limités au même sein.

T_{4c} : correspond à T_{4a} + T_{4b}.

2. Adénopathie régionale (N) : N₁, N₂ et N₃ indiquent les caractéristiques des ganglions lymphatiques que l'on apprécie par la palpation. Pour les tumeurs du sein, l'usage veut que l'adénopathie régionale comprenne les ganglions axillaires, sus-claviculaires et rétro-claviculaires, bien que, dans certains cas, les ganglions mammaires internes (chaîne mammaire interne) puissent revêtir une importance égale pour le pronostic. Il est cependant admis que ceux-ci ne sont pas accessibles à l'examen clinique; aussi les néglige-t-on.

N₀ : Pas d'adénopathie axillaire homolatérale palpable.

N₁ : Adénopathie axillaire homolatérale mobile.

N_{1a} : ganglions considérés comme non envahis.

N_{1b} : ganglions considérés comme envahis.

N₂ : Adénopathie axillaire homolatérale fixée en bloc ou à d'autres organes.

N₃ : Adénopathie sus-claviculaire ou rétro-claviculaire homolatérale ou oedème du bras.

Note: L'oedème du bras peut être causé par une obstruction des lymphatiques; dans ce cas, les ganglions peuvent ne pas être palpables.

3. Métastases à distance (M) :

M₀ : Pas de signe clinique de métastases à distance.

M₁ : Métastases à distance, y compris l'envahissement de la peau
M au-delà de la région du sein.

4. Regroupement

Etant donné le nombre restreint de nos cas, nous avons renoncé à calculer la survie pour chaque subdivision de la classification TNM et nous avons effectué un regroupement, utilisé par d'autres auteurs, en 4 catégories (10,12,14).

Groupe I	T ₁ N ₀ M ₀	T ₂ N ₀ M ₀
Groupe II	T ₁ N ₁ M ₀	T ₂ N ₁ M ₀
Groupe III	T ₁ N ₂₃ M ₀ T ₃ N ₀₁₂₃ M ₀	T ₂ N ₂₃ M ₀ T ₄ N ₀₁₂₃ M ₀
Groupe IV	tout T	tout N M ₁

b. Classification "Extent of disease"

Le classement de chaque cas se base, comme le propose le "SEER Program" (9), sur toutes les informations recueillies avant et pendant le traitement initial, soit jusqu'à la fin du premier séjour hospitalier.

Les informations cliniques proviennent de l'anamnèse, de l'examen physique, des examens radiologiques, du scanning osseux et hépatique; les renseignements complémentaires sont apportés par la cytologie (ponction à l'aiguille fine), puis par l'examen histologique de la tumeur, de son extension locale, régionale et à distance. A remarquer que, en l'absence d'examen histologique, nous nous basons sur la seule clinique. D'autre part, en cas de discordance entre l'examen clinique et l'examen histologique, l'examen histologique prime.

Selon ces critères, nous avons réparti nos cas en 4 groupes.

Groupe A : Ensemble des cas

Groupe B : "Localisé" : Cancer limité au lieu d'origine, y compris les tumeurs s'étendant aux structures adjacentes (peau, paroi thoracique).

Groupe C : "Régional" : Cancer envahissant un ou plusieurs ganglions régionaux.

Groupe D : "A distance" : Groupe comprenant tous les cas de cancer avec métastases à distance.

La survie du groupe A de la classification "Extent of disease" est naturellement égale à la somme des groupes I à IV de la classification clinique (système TNM).

D'autre part, la survie du groupe IV de la classification clinique TNM (tout T, tout N, M_1) n'est pas nécessairement identique à celle du groupe D de la classification "Extent of disease" (métastases à distance), puisque les critères de classification ne sont pas les mêmes dans les deux cas (soit basés sur la seule clinique, soit basés sur toutes les informations disponibles).

V. RESULTATS

a. Classification clinique TNM

Nous avons d'abord réparti nos 389 cas en 4 groupes selon la classification clinique TNM. Ensuite nous avons calculé leur survie respective selon la méthode décrite ci-dessus (Tabl. II). Ceci nous permet de représenter sur un même graphique les 4 courbes de la survie corrigée des 4 groupes étudiés (Fig. 1).

Parmi nos 389 patientes, 6 présentent une tumeur dans chaque sein (1,5 %). La plus grande des 2 tumeurs a été considérée comme tumeur primitive, et la tumeur contro-latérale comme sa métastase.

Le groupe I, qui comprend le 40,4 % de nos cas, révèle une survie corrigée de 70 % à 10 ans, ce qui est remarquable. D'autre part, les groupes III et IV, qui constituent ensemble 43,4 % de nos cas, avaient déjà au moment du diagnostic soit des adénopathies axillaires fixées, soit une tumeur de plus de 5 cm de diamètre, soit une ou plusieurs métastases, ce qui se traduit par une survie très réduite : 31 % à 5 ans pour le groupe III et 8 % à 5 ans pour le groupe IV. La courbe de survie du groupe II, qui ne comprend que le 16,2 % des cas, est presque superposable à la courbe de survie de l'ensemble des cas.

La proportion de survivants du groupe I ne commence à diminuer qu'à partir de la 3ème année pour se stabiliser à la 10ème année, ce qui signifie que les décès par cancer du sein, dans ce groupe, surviennent pendant les 10 premières années. Par contre, le pourcentage des survivants du groupe IV qui est tombé à 45 % seulement après une année se stabilise dès la 4ème année au niveau de 7 %.

Ainsi, après 10 ans pour le groupe I et après 4 ans pour le groupe IV, aucune surmortalité ne se manifeste, les survivants ne subissant que la loi de la mortalité générale et devant donc être considérés comme guéris.

Sur la Fig. 1, on note une augmentation des survivants, pour le groupe I entre 10 et 15 ans, et pour le groupe IV entre 4 et 7 ans. Cette "inflation" de la courbe se retrouvera pour les groupes "Localisé", "Régional" et "A distance". Cette augmentation témoigne des limites de la méthode déterminant la mortalité relative.

Ce phénomène peut provenir du petit nombre de patientes observées. Si, par suite de fluctuations purement aléatoires, les décès sont particulièrement peu nombreux durant l'intervalle, la "survie observée" diminue moins rapidement que la survie selon la mortalité générale et, par conséquent, la "survie corrigée" (quotient) augmente.

Le phénomène peut aussi être dû au fait que la table de mortalité surestime la mortalité pour toutes les causes sauf le cancer ou encore que la mortalité chez les personnes atteintes de cancer est parfois réellement plus faible que dans la population générale (meilleure surveillance médicale et par le patient lui-même, etc.).

Tabl. II : Cancer du sein, Genève, 1955-1969 (389 cas).

Survie observée et survie corrigée, selon la classification clinique TNM.

Groupe	Proportion de survivants (en %) après 1, 2, ..., 15 années									
	1	2	3	4	5	7	10	15		
Groupe I Groupe II Groupe III Groupe IV Groupe I Groupe II Groupe III Groupe IV	Survie observée									
	97	93	85	78	72	62	51	45		
	87	75	68	59	55	48	36	28		
	78	60	47	32	25	19	13	9		
	43	28	9	6	6	6	3	0		
	Survie corrigée									
	99	98	92	87	83	76	70	77		
	89	78	73	64	62	56	46	42		
	81	65	53	37	31	26	20	17		
	45	32	10	7	8	9	6	0		

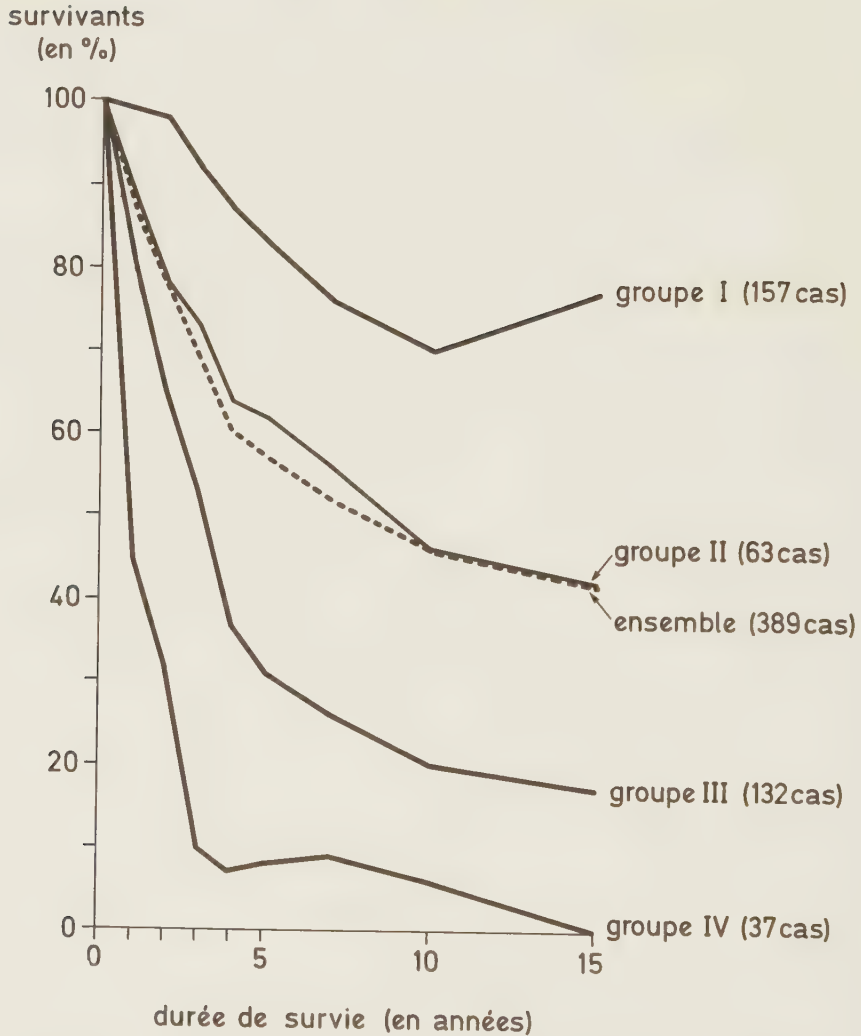
Source : Centre de cytologie et de dépistage du cancer, Genève

CANCER DU SEIN

HOPITAL CANTONAL DE GENEVE 1955-1969

Survie corrigée selon la

classification clinique TNM (389 cas)



Source : Centre de cytologie et de dépistage du cancer, Genève

Figure 1

b. Classification "Extent of disease"

Nous avons repris les mêmes 389 cas, mais en les répartissant selon la classification "Extent of disease", en 4 groupes. Nous avons calculé ensuite leur survie respective (Tabl. III). A nouveau, nous avons représenté sur un même graphique les courbes de la survie corrigée de ces 4 groupes (Fig. 2).

Dans le groupe "Localisé", nous trouvons le 42,7 % de nos cas. Etant donné la sévérité des critères de ce groupe (absence de métastases axillaires, vérifiée histologiquement dans la plupart des cas), nous sommes surpris de trouver un nombre aussi élevé de cas, comparativement au groupe I de la classification clinique TNM. Pour les mêmes raisons, nous pourrions attendre une meilleure survie que 76 % à 10 ans. Mais il ne faut pas oublier que certaines grosses tumeurs, sans adénopathies axillaires cliniquement décelables, et dont le mode de traitement n'a pas permis l'examen histologique des ganglions, sont également classées dans ce groupe et de ce fait diminue le taux de survie.

Le groupe "A distance" (10 % des cas) est pratiquement identique au groupe IV de la classification clinique TNM (M_1), ce qui ne nous surprend pas, mais il comprend 2 cas de plus. En effet, deux fois, l'examen histologique d'une lésion cutanée non suspecte cliniquement a révélé une métastase.

Enfin, la courbe de la survie corrigée de l'"Ensemble des cas" montre clairement le comportement des tumeurs mammaires traitées entre 1955 et 1969 : 57 % à 5 ans, 46 % à 10 ans et 42 % à 15 ans, la survie médiane (50 % des cas) se situant à 8 ans.

Tabl. III : Cancer du sein, Genève, 1955-1969 (389 cas).

Survie observée et survie corrigée, selon la classification "Extent of disease".

Groupe	Proportion de survivants (en %) après 1, 2, ..., 15 années									
	1	2	3	4	5		7		10	15
Ensemble Localisé Régional A distance	Survie observée									
	84	72	62	52	47		40		31	25
	95	90	83	72	67		58		51	43
	82	67	55	45	39		32		22	20
	40	27	8	5	5		5		2	0
	Survie corrigée									
	87	78	69	60	57		52		46	42
	99	97	92	83	81		75		76	81
	85	70	60	51	45		40		30	34
	42	30	9	7	7		8		5	0

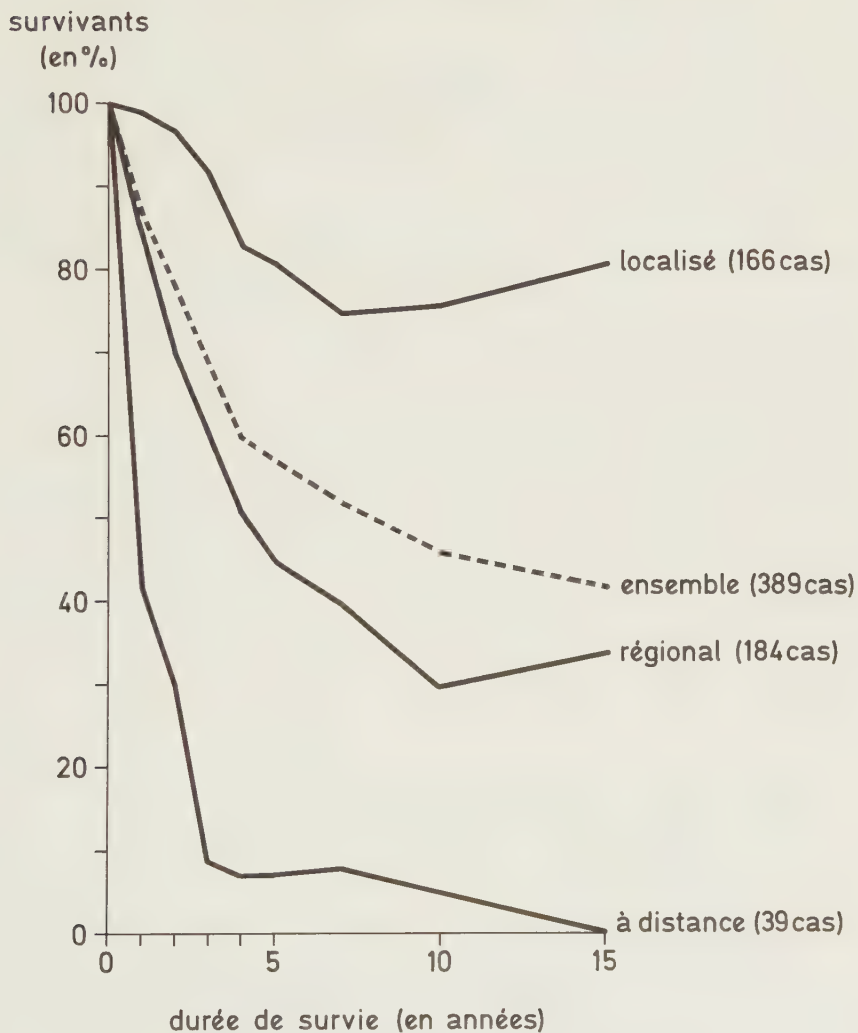
Source : Centre de cytologie et de dépistage du cancer, Genève

CANCER DU SEIN

HOPITAL CANTONAL DE GENEVE 1955-1969

Survie corrigée selon la

classification "Extent of disease" (389 cas)



Source : Centre de cytologie et de dépistage du cancer, Genève

Figure 2

VI. DISCUSSION ET CONCLUSION

Notre but initial était, en étudiant la survie des femmes atteintes de cancer du sein, d'évaluer l'efficacité du traitement. Malheureusement nous nous sommes rendus compte que cela n'était pas possible étant donné :

- la diversité des traitements reçus, pour des stades cliniques différents, et même pour des stades identiques, mais chez des malades d'âge différent ou de condition physique différente;
- la variabilité des appréciations cliniques (évaluation du stade) faites dans des cliniques différentes (Clinique chirurgicale et Clinique gynécologique) et de ce fait par de nombreux observateurs;
- les différences de technique de chaque opérateur;
- l'inconstance des pathologues à rechercher tous les ganglions axillaires et de les examiner au microscope ou du chirurgien à exécuter un curage complet (c'est ainsi que dans notre série de Halsted, nous trouvons des cas ne comportant que 1 à 2 ganglions axillaires examinés histologiquement);
- la différence du dosage et du type de rayons utilisés entre 1955 et 1969;
- l'évolution du traitement des récidives au cours des années et l'agressivité du traitement selon les cas;
- l'impossibilité d'établir une cause de mort certaine parfois même en disposant du résultat d'une autopsie.

Pour ces différentes raisons, nous avons limité notre travail à l'étude de la survie de nos 389 cas répartis en différents groupes, selon deux types de classification. Malgré cela, l'objectivité de notre étude est relative, du fait que cette répartition ne repose que sur la description de la maladie, telle qu'elle apparaît dans le dossier clinique.

La classification clinique TNM nous semble d'une bonne valeur prédictive. En effet, les courbes de survie des différents groupes ont un profil qui semble en accord avec la taille de la tumeur et son extension éventuelle. Ceci est dû au fait que les critères d'évaluation sont toujours les mêmes et ne sont pas modifiés par le résultat d'examens ultérieurs.

La classification "Extent of disease" serait la classification idéale si l'on pouvait disposer, pour chaque cas, des mêmes examens. Cependant, avec cette classification on assimile, par exemple, une grande tumeur sans adénopathie axillaire clinique (cas non opéré) à une petite tumeur sans adénopathie axillaire, vérifiée histologiquement. Dans ce type de classification, ces deux cas sont étiquetés "Localisé". Par contre, un cas présentant un envahissement tumoral histologique, minime, d'un seul ganglion axillaire, améliorera la survie du groupe "Régional".

A l'avenir, la classification "Extent of disease" pourrait être la meilleure, si les moyens d'investigation dont nous disposons pouvaient s'appliquer à tous les cas de cancer du sein, opéré ou non, ou si de nouvelles techniques plus précises se développaient.

Alors seulement, il deviendrait possible de classer avec précision tous les cas de tumeur et d'être à même de proposer le traitement adéquat au vu des résultats des études de la survie.

A N N E X E

MARCHE A SUIVRE DES CALCULS DE LA SURVIE OBSERVEE, DE
LA SURVIE CORRIGEE ET DE SON INTERVALLE DE CONFIANCE

EXEMPLE "GROUPE REGIONAL"

Calcul de la survie observée

- La durée maximale pour laquelle la survie est à calculer est divisée en intervalles de temps (numérotés 1, 2, ... i ... n), choisis de manière à ce que chacun d'entre eux compte un nombre suffisant de décès. Le choix d'intervalles égaux peut faciliter certains calculs. En l'occurrence, les intervalles adoptés sont de 1 an jusqu'à 5 ans, puis 2, 3 et 5 ans (Tabl. A colonnes 1 et 2).
- Les cas sont classés selon l'intervalle de temps correspondant à la durée pendant laquelle ils ont été suivis, à compter de la date de référence (ici, le premier geste thérapeutique), et selon la modalité de sortie, soit :

- décès (d_i) (Tabl. A colonne 4)
- perdu de vue (u_i) (" " " 5)
- toujours vivant (w_i) (" " " 6).

- L'effectif des cas encore vivants et encore suivis au début de chaque intervalle (l_i) est calculé de proche en proche par différence entre l'effectif de l'intervalle précédent et les sorties enregistrées durant celui-ci, soit :

$$l_i = l_{i-1} - (d_{i-1} + u_{i-1} + w_{i-1}) \quad (\text{Tabl. A colonne 3}).$$

- Le nombre rectifié de personnes exposées au risque de mourir (l'_i), compte tenu des personnes perdues de vue ou ayant cessé d'être suivies au cours de l'intervalle, est calculé dans l'hypothèse que toutes les sorties ont lieu au milieu de l'intervalle; ceci revient à compter

chaque sortie comme $\frac{1}{2}$ personne, soit :

$$l_i' = l_i - \frac{(u_i + w_i)}{2} \quad (\text{Tabl. A colonne 7}).$$

- La proportion des décédées en fin d'intervalle par rapport à l'effectif au début de celui-ci, appelée probabilité de décès (q_i), est :

$$q_i = \frac{d_i}{l_i'} \quad (\text{Tabl. A colonne 8}).$$

- La proportion des survivants, ou probabilité de survie, est le complément à l'unité de la probabilité de décès, soit :

$$p_i = 1 - q_i \quad (\text{Tabl. A colonne 9}).$$

- La probabilité de survie jusqu'à la fin de chaque intervalle (p_i) est obtenue par le produit des probabilités de survie successive (p_i), soit :

$$P_i = p_1 \times p_2 \times \dots \times p_i \quad (\text{Tabl. A colonne 10}).$$

L'ordre de survie ainsi calculé correspond à la survie "observée" du collectif étudié.

Calcul de la survie corrigée

- Choisir la table de mortalité qui caractérise le mieux la survie de la population générale dont est issu le groupe étudié, notamment quant à la période de calcul. En l'occurrence, c'est la table de mortalité CH 1960-70 (sexe féminin) qui a été adoptée (5).

- Calculer les probabilités de survivre 1, 2, ..., n années, pour chaque groupe d'âges représenté dans le collectif étudié, sur la base de la table de mortalité adoptée. La probabilité de survivre d'un

groupe d'âges y durant k années, donc jusqu'à l'âge $y+k$, est le rapport des survivants (notés en général S_y dans la table féminine) d'âge $y+k$ aux survivants d'âge y , soit :

$$\frac{S_{y+k}}{S_y} \quad (\text{Tabl. B})$$

Remarque : La manière dont doivent être constituées les classes d'âges dépend notamment de la composition par âge du collectif étudié et du degré de précision désiré. En tout état de cause, ce n'est en général que pour les groupes où intervient la mortalité après 65 ans que l'intervalle de classe ne doit pas être trop important (au maximum 10 ans). Dans le cas présent, on a adopté une répartition par classes décennales: 25-34, 35-44, ..., 85-94, et on a admis que la survie de chacune de ces classes pouvait être caractérisée par les survivants d'âge central : 30, 40, ..., 90. Ainsi, par exemple, la survie durant 7 ans des cas situés à l'origine dans la classe 35-44 a été supposée égale à la survie d'une personne entre 40 et 47 ans, soit :

$$\frac{S_{47}}{S_{40}}$$

- Le nombre "attendu" de survivants au sein du collectif étudié, dans l'hypothèse d'une mortalité conforme à la table, est calculé en faisant le produit de l'effectif initial, préalablement réparti selon les classes d'âges adoptées, par les probabilités de survie déterminées précédemment, cela pour chacune des durées considérées (Tabl. C, partie du haut).

- En rapportant le nombre total de survivants attendus après 1, 2, ..., n années à l'effectif initial total, on obtient pour chacune de ces années la proportion attendue de survivants, soit la probabilité de survie du collectif étudié en admettant que celui-ci ait été soumis à la loi de mortalité générale (Tabl. C "survie attendue").

- La proportion corrigée de survivants (ou probabilité de survie corrigée) est égale, pour chacune des durées considérées, à la probabilité observée (Tabl. A colonne 10) divisée par la probabilité attendue correspondante (Tabl. C "survie corrigée").

Calcul de l'intervalle de confiance

- Les écarts-type ($s(p_i)$) correspondant à chaque probabilité observée de survie (p_i) peuvent être calculés par la formule de Greenwood (16) :

$$s(p_i) = p_i \sqrt{\sum \frac{1 - p_i}{l'_i p_i}} \quad (\text{Tabl. D colonne 2}).$$

- En admettant que les probabilités attendues de survie (calculées à partir d'une population nombreuse) ne sont sujettes à aucune erreur d'échantillonnage, les écarts-type relatifs aux probabilités de survie corrigées sont égaux aux écarts-type de la survie observée, divisés par les probabilités de survie attendues correspondantes (Tabl. D colonne 4).

- Les limites de l'intervalle de confiance pour chaque probabilité de survie corrigée sont obtenus en admettant de part et d'autre de celle-ci deux fois la valeur de son écart-type (Tabl. D colonnes 6 et 7). Ainsi défini, l'intervalle de confiance est une estimation de la zone à l'intérieur de laquelle se situe le vrai résultat, au degré de probabilité 0,95 % (ce qui signifie que ces limites peuvent être dépassées dans 5 % des cas).

Représentation graphique

Sur le même graphique sont reportées les valeurs, ainsi calculées, de la survie observée, de la survie corrigée et de son intervalle de confiance (Fig. A).

Tabl. A : Calcul de la survie observée

Durée (années) (1)	i (2)	l_i (3)	d_i (4)	u_i (5)	w_i (6)	l'_i (7)	q_i (8)	P_i (9)	P_i (10)
0-1	1	184	32	4		182	0,176	0,824	0,824
1-2	2	148	28	1		147,5	0,180	0,810	0,667
2-3	3	119	21	1		118,5	0,177	0,823	0,549
3-4	4	97	17	2		96	0,177	0,823	0,452
4-5	5	78	10	2		77	0,130	0,870	0,393
5-7	6	66	10	1	18	56,5	0,177	0,823	0,324
7-10	7	37	10	-	9	32,5	0,308	0,692	0,224
10-15	8	18	1	-	14	11	0,091	0,909	0,204

Tabl. 8 : Table de mortalité (CH 1960-70)

Classe d'âges	Age central (y)	Proportion des survivants d'âge y après ... années								
		1	2	3	4	5	7	10	15	
25 - 34	30	0,999	0,999	0,998	0,997	0,996	0,994	0,991	0,982	
35 - 44	40	0,999	0,997	0,995	0,993	0,991	0,986	0,977	0,956	
45 - 54	50	0,996	0,992	0,988	0,983	0,978	0,966	0,944	0,890	
55 - 64	60	0,991	0,980	0,969	0,957	0,944	0,912	0,853	0,712	
65 - 74	70	0,972	0,942	0,909	0,873	0,835	0,748	0,599	0,330	
75 - 84	80	0,910	0,819	0,728	0,638	0,550	0,391	0,204	0,043	
85 - 94	90	0,772	0,582	0,427	0,306	0,212	0,093	0,020	0,001	

Tabl. C : Calcul de la survie attendue et de la survie corrigée après ... années

Classe d'âges	Effectif initial	1	2	3	4	5	7	10	15
Nombre attendu de survivants par rapport à l'effectif initial									
25-34	3	2,997	2,997	2,994	2,991	2,988	2,982	2,973	2,946
35-44	26	25,974	25,922	25,870	25,818	25,766	25,636	25,402	24,856
45-54	50	49,800	49,600	49,400	49,150	48,900	48,300	47,200	44,500
55-64	33	32,703	32,340	31,977	31,581	31,152	30,096	28,149	23,496
65-74	47	45,684	44,274	42,723	41,031	39,245	35,156	28,153	15,510
75-84	19	17,290	15,561	13,832	12,122	10,450	7,429	3,876	0,817
85-94	6	4,632	3,492	2,562	1,836	1,272	0,558	0,120	0,006
Total	184	179,080	174,186	169,358	164,529	159,773	150,157	135,873	112,131
Proportion attendue de survivants ("survie attendue")									
Total		0,973	0,947	0,920	0,894	0,868	0,816	0,738	0,609
Proportion corrigée de survivants ("survie corrigée")									
Total		0,847	0,704	0,597	0,506	0,453	0,397	0,304	0,335

Tabl. D : Calcul de l'intervalle de confiance de la survie corrigée après ... années

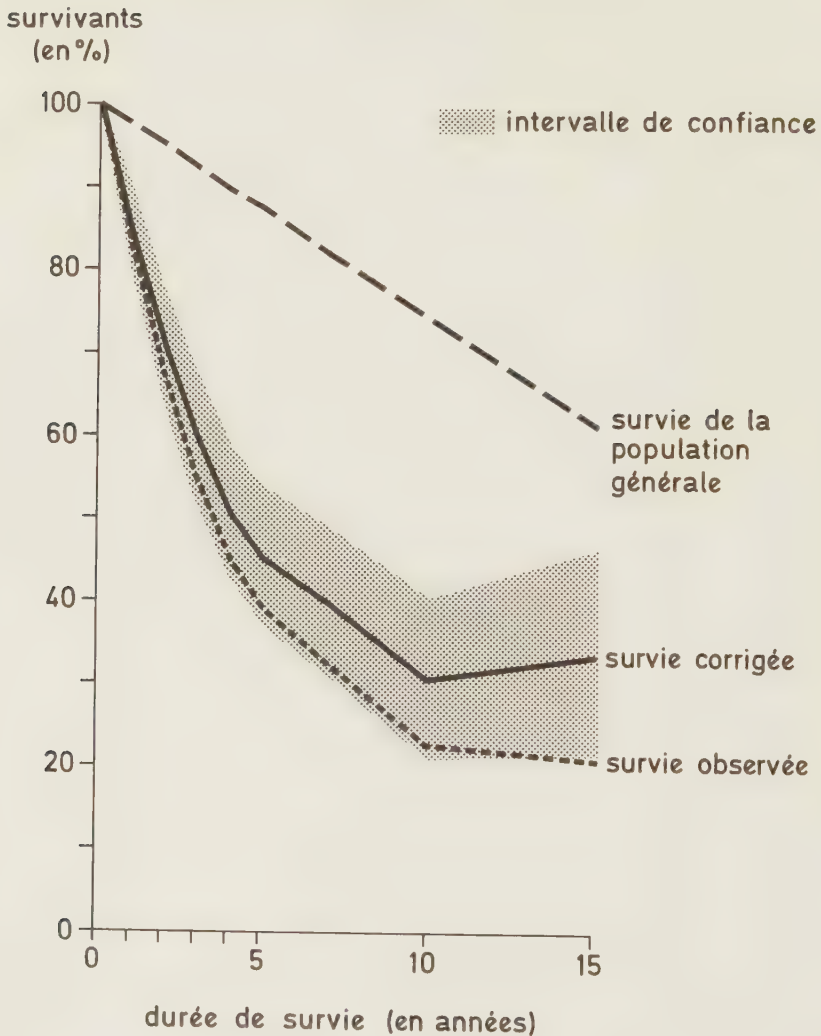
Année (1)	Ecart-type de la survie observée (2)	Survie attendue (3)	Ecart-type de la survie corrigée (4)	Survie corrigée (5)	Intervalle de confiance de la survie corrigée Lim. inf. (6) Lim. sup. (7)
1	0,0282	0,973	0,0290	0,847	0,789 0,905
2	0,0346	0,947	0,0365	0,704	0,631 0,777
3	0,0368	0,920	0,0400	0,597	0,517 0,677
4	0,0371	0,894	0,0415	0,506	0,423 0,589
5	0,0366	0,868	0,0423	0,453	0,368 0,538
7	0,0362	0,816	0,0444	0,397	0,308 0,486
10	0,0362	0,738	0,0491	0,304	0,206 0,402
15	0,0383	0,609	0,0629	0,335	0,209 0,461

CANCER DU SEIN

HOPITAL CANTONAL DE GENEVE 1955-1969

Survie observée et survie corrigée du

groupe "Régional" (184 cas)



Source : Centre de cytologie et de dépistage du cancer, Genève

Figure A

BIBLIOGRAPHIE

1. Berkson J. and Gage R.P. : Calculation of survival rates for cancer. Proc. Mayo Clin., 25, 270 (1950).
2. Berkson J. and Gage R.P. : Survival curve for cancer patients following treatment. J. Amer. Stat. Ass., 47, 501-515 (1952).
3. Bessler W. : Die Strahlentherapie des Mammakarzinoms. Praxis 61, 1024-1029 (1972).
4. Boag J.W. : Statistical aspects of planning clinical experiments in cancer therapy. Acta Radiol. (Stockh.), 54, 289 (1960).
5. Bureau fédéral de statistique : Table de mortalité pour la Suisse 1960-1970. Statistiques de la Suisse. 521, 58-59 (1973).
6. Cutler S.J. and Ederer F. : Maximum utilisation of the life table in analyzing survival. J. Chron. Dis., 8, 699 (1958).
7. Ederer F. : A simple method for determining standard errors of survival rates, with tables. J. Chron. Dis., 11, 632 (1960).
8. Ederer F., Axtell L.M. and Cutler S.J. : The relative survival rate : A statistical methodology. Nat. Cancer Inst. Monograph, 6, 101-121 (1961).
9. Extent of disease : codes and coding instructions. SEER program. Biometry branch, Nat. Cancer Inst. (November 1975).
10. Haagensen C.D. : Diseases of the breast. W.B. Saunders company, Second edition, 617-622 (1971).
11. Kammer G., Brunner K.W. : Neuere Aspekte der kurativen Behandlung des Mammakarzinoms. Schweiz. med. Wschr., 102, 1646-1653 (1972).
12. Koller Th., Stamm H. : Operative Therapie des Mammakarzinoms. Geburtsh. u. Frauenheilk., 35, 442-446 (1975).
13. Logan W.P.D. : Tendances internationales de la mortalité féminine par cancer du sein. Rapp. stat. sanitaires mondiales. OMS 28, 232-251 (1975).
14. Phillips A.J. : An evaluation of the TNM classification in cancer of the breast. Int. J. Cancer, 12, 301-308 (1973).
15. Recent trends in survival of cancer patients 1960-1971. US Dept. of Health, Education and Welfare (1974).

16. Union Internationale Contre le Cancer : TNM. General Rules. Second edition. Genève 1974, p. 27-40.
17. Union Internationale Contre le Cancer : TNM. Classification des tumeurs malignes. 2ème édition, Genève 1975.

